

Merck 2261

Biocompatible composite material useful for making bone or tooth prostheses, for coating metal, ceramic, silicon or polymer implants, or for coating textile fabrics

Patent Assignee: FEINCHEMIE GMBH SEBNITZ (FEIN-N)

Inventor: BOETTCHER H; BRASACK I; KALLIES K

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19811900	A1	19990923	DE 1011900	A	19980318	199947 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1011900 A 19980318

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19811900	A1	6	A61L-027/00		

Abstract (Basic): DE 19811900 A1

NOVELTY - Biocompatible composite material comprises one or more scleroproteins or their hydrolysis products and/or glycosaminoglycans homogeneously embedded in an inorganic gel.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for the production of the composite material by preparing a sol by hydrolysis of metal oxides or halides, adding scleroproteins or their hydrolysis products and/or glycosaminoglycans, and gelling the sol.

ACTIVITY - None given.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - The material can be used to make bone or tooth prostheses, to coat metal, ceramic, silicon or polymer implants, or to coat textile fabrics.

ADVANTAGE - The material promotes deposition of basic calcium phosphate, e.g. in simulated blood fluid.

pp; 6 DwgNo 0/0

Title Terms: BIOCOMPATIBLE; COMPOSITE; MATERIAL; USEFUL; BONE; TOOTH; PROSTHESIS; COATING; METAL; CERAMIC; SILICON; POLYMER; IMPLANT; COATING;

TEXTILE; FABRIC

Derwent Class: A87; A96; B04; D21; D22; F06; G02; P34

International Patent Class (Main): A61L-027/00

International Patent Class (Additional): A61L-025/00; C07K-017/14;

C09D-001/00; C09D-189/00; D06M-011/44; D06M-011/46; D06M-015/15

File Segment: CPI; EngPI



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 198 11 900 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 198 11 900.3  
㉔ Anmeldetag: 18. 3. 98  
㉕ Offenlegungstag: 23. 9. 99

㉙ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 L 27/00**  
A 61 L 25/00  
C 07 K 17/14  
C 09 D 1/00  
C 09 D 189/00  
D 06 M 11/44  
D 06 M 11/46  
D 06 M 15/15  
// A 61 K 6/00

DE 198 11 900 A 1

㉚ Anmelder:  
Feinchemie GmbH Sebnitz, 01855 Sebnitz, DE  
  
㉛ Vertreter:  
v. Bezold & Sozien, 80333 München

㉜ Erfinder:  
Brasack, Ingo, Dr., 01855 Sebnitz, DE; Böttcher,  
Horst, Prof.Dr., 01169 Dresden, DE; Kallies,  
Karl-Heinz, 01855 Sebnitz, DE

㉞ Entgegenhaltungen:  
DE 41 03 876 C2  
DE 36 08 158 A1  
DE 35 26 320 A1  
DE 27 56 256 A1  
DE 94 00 138 U1  
US 54 29 821  
US 51 16 824  
US 41 72 128

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉟ Biokompatibles Kompositmaterial

㊱ Die Erfindung betrifft ein biokompatibles Kompositmaterial, bestehend aus einem Komposit, das ein anorganisches Gel und als bioaktive Komponenten ein oder mehrere homogen eingebettete Skleroproteine oder deren Hydrolyseprodukte und/oder Glycosaminoglycane enthält, und ein Verfahren zur dessen Herstellung. Das Kompositmaterial begünstigt die Abscheidung basischer Calciumphosphat-Phasen und ist als Werkstoff für den Knochen- oder Zahnersatz oder zur Beschichtung von Implantaten aus Metall, Keramik, Silicium oder Polymeren sowie zur Beschichtung textiler Gewebe geeignet.

DE 198 11 900 A 1

Die Erfindung betrifft ein biokompatibles Kompositmaterial auf der Grundlage eines anorganischen Gels. Das Kompositmaterial ist bioaktiv und als Werkstoff für den Knochen- oder Zahnersatz, zur Beschichtung von Implantaten aus Metallen, Keramik, Silicium oder Polymeren sowie zur Beschichtung textiler Gewebe geeignet.

Es ist allgemein bekannt, daß lasttragende Implantate (speziell Hüftprothesen) mit Überzügen ausgestattet werden, um die Biokompatibilität von Prothesen zu verbessern. Wichtige Forderungen an die Überzüge sind, daß diese nicht resorbierbar, physiologisch unbedenklich und bioaktiv sind, d. h. daß ein Verwachsen mit umliegendem Gewebe möglich ist. Weiterhin ist es notwendig, daß die Überzüge in der Belastungssituation über mehrere Jahre abriebfest sind und in ihrem mechanischen Verhalten zwischen Knochen und Implantat liegen. Diese Forderungen werden von bisherigen Beschichtungsmaterialien nur unzureichend erfüllt.

Es ist derzeit möglich, Implantatoberflächen durch elektrochemische Verfahren oder Vakuumverfahren zu beschichten. Elektrochemische Verfahren erfordern leitfähige Substrate, sind stoffspezifisch und ermöglichen keine Integration von Biopolymeren (DE 44 31 862 C2, DE 195 04 386 A1). Vakuumverfahren gestatten keine Einbettung von Biopolymeren und erfordern einen hohen geräte-technischen und energetischen Aufwand (EP 0 029 787 B1, US 4 818 512).

Eine bekannte Alternative ist die Beschichtung nach dem Sol-Gel-Verfahren mit anschließender Sinterung. So können Calciumphosphat-Phasen (WO 95/13101),  $\text{TiO}_2$ - (WO 93/21969),  $\text{ZrO}_2$ - und  $\text{SiO}_2$ -Gel-Schichten (JP 95-308284, 951 031) auf Implantatwerkstoffen abgeschieden werden. Die Schaffung von Metalloxidschichten mit dem Sol-Gel-Verfahren ist auf die Ausbildung bioinertter Materialien, d. h. Materialien ohne biologisch wirksame Bestandteile, beschränkt, da die für eine genügende Substrathaftung notwendige Sinterung biologisch wirksame Komponenten oder organische Bestandteile aus den Schichten austreibt. Neben der Bereitstellung einer ausreichenden Haftung wird durch die Sinterung der herkömmlichen Metalloxidschichten außerdem eine Sterilität der Beschichtungen angestrebt.

Ein entscheidender Nachteil der bisher bekannten Verfahren ist, daß aufgrund der hohen Anregungsenergien (CVD- und PVD-Verfahren), Sintertemperaturen (Sol-Gel-Verfahren) oder der hohen Stoffspezifität (elektrochemische Verfahren) eine Integration von Biopolymeren nicht möglich ist und damit die Bioaktivität der Schichten unzureichend ist. Außerdem wird durch den rein anorganischen Charakter der Schichten ein zu sprödes Materialverhalten und eine verringerte Festigkeit beobachtet.

Die Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Kompositmaterial anzugeben, das eine Integration von Biopolymeren bereitstellt und als Knochen- oder Zahnersatz-Werkstoff oder zur Implantat-Beschichtung geeignet ist. Die Aufgabe der Erfindung ist es ferner, ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen Kompositmaterials anzugeben.

Diese Aufgaben werden durch ein Kompositmaterial und ein Verfahren zu dessen Herstellung mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1 bzw. 11 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Überraschenderweise konnte die Aufgabe mit einfachen Mitteln insbesondere dadurch gelöst werden, daß Skleroproteine oder deren Hydrolyseprodukte und/oder Glycosaminoglycane unter Verwendung der Sol-Gel-Technik als bioaktive Komponente in Metalloxidgele eingebettet werden. Bei Wahl geeigneter Zusammensetzungen und Technologien entstehen stabile Komposite mit hoher Härte, Verschleißresistenz und Haftfestigkeit, die bioaktiv und nicht resorbierbar sind. Auf eine Wärmebehandlung zur Verbesserung der physikalisch-mechanischen Eigenschaften kann ganz oder zumindest teilweise verzichtet werden. Ein besonderer Vorteil der Erfindung besteht darin, daß durch die Einbettung von Biopolymeren in eine organische Matrix aus einem Material ähnlich dem natürlichen Knochenmaterial ein Material mit hoher mechanischer Stabilität und hoher Bioaktivität bereitgestellt wird.

Abweichend vom bisherigen Sol-Gel-Verfahren konnten mit der Erfindung erstmalig die folgenden besonderen Vorteile erzielt werden. Die interessierenden biokompatiblen Materialien sind verhältnismäßig schwer löslich. Trotzdem kann erfindungsgemäß eine hervorragende Beschichtungsqualität mit einer homogenen Verteilung der biokompatiblen Materialien erzielt werden. Die biokompatiblen Materialien erfüllen simultan mehrere Funktionen. Erstens stellen sie die jeweils gewünschten bioaktiven Eigenschaften bereit. Außerdem wird die Bildung klarer, transparenter Überzüge großer Härte und Gleichmäßigkeit auch in geringen Dickenbereichen ermöglicht. Schließlich fördern die bioaktiven Materialien die Haftung eines erfindungsgemäßen Kompositmaterials am jeweiligen Substrat.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein biokompatibles Kompositmaterial, das ein Metalloxidgel und ein oder mehrere homogen eingebettete Skleroproteine oder Glycosaminoglycane und/oder Hydrolyseprodukte dieser Proteine enthält, und die Verwendung eines derartigen Kompositmaterials. Das Kompositmaterial begünstigt die Abscheidung basischer Calciumphosphat-Phasen und ist als Werkstoff für den Knochen- oder Zahnersatz oder zur Beschichtung von Implantaten aus Metallen, Keramik, Silicium oder Polymeren sowie zur Beschichtung textiler Gewebe geeignet. Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen biokompatiblen Kompositmaterials.

Die eingesetzten Skleroproteine umfassen eine Gruppe von Proteinen, die in biologischen Organismen Stützfunktionen ausüben. Die Skleroproteine werden auch als fibrilläre Proteine oder Linear- Faserproteine bezeichnet. Beispiele für Skleroproteine sind die Keratine der Haare, Nägel, Federn, Wolle und dergleichen, das Seiden-Fibroin, Kollagene des Stütz- und Bindegewebes, der Haut, der Knochen und Knorpel, die im Bindegewebe auftretenden Elastine sowie Chitin-Protein-Verbindungen wie z. B. die Conchagene.

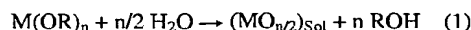
Als anorganisches Gel können Metalloxide von Elementen der II. IV. Haupt- und Nebengruppe des Periodensystems wie  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  oder deren Gemische verwendet werden, die man durch einen Sol-Gel-Prozeß, z. B. durch Hydrolyse der entsprechenden Metallalkoxide entsprechend Gl. (1), zu den entsprechenden Metalloxidsolen und anschließende Gelbildung durch Neutralisation, Erwärmen oder Aufkonzentrierung, erhält, vgl. J.C. Brinker, G.W. Scherer, Sol-Gel Science, Academic Press, London 1990. Für die Modifizierung der Sol-Gel-Schicht-eigenschaften kann der Hydrolyseprozeß der Metallalkoxide in Gegenwart zugemischter Alkyl-trialkoxysilane  $\text{R-Si(OR)}_3$  und/oder Dialkoxysilane  $\text{R}_2\text{-Si(OR)}_2$  durchgeführt werden, wodurch modifizierte Metalloxidgele gebildet werden, die bezogen auf 1 Gewichtsanteil Metalloxidgel 0 bis 1 Gewichtsteile  $\text{R-SiO}_{3/2}$  und/oder  $\text{R}_2\text{-SiO}$  enthalten. R ist ein organischer Alkylrest, der Amino-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen enthalten kann. R' ist ein Alkylrest, vorrangig mit 1-4 Koh-

lenstoffatomen. Durch diese Modifizierung kann z. B. die Elastizität und das Haftverhalten der Gelschichten gezielt verbessert werden.

Die Herstellung des biokompatiblen Kompositmaterials erfolgt in folgenden Schritten:

#### (1) Solherstellung

Herstellung des Metalloidsols durch saure oder basische Hydrolyse von Metallalkoxiden (einschließlich Siliciumverbindungen) oder Metallhalogeniden zu den entsprechenden Solen.



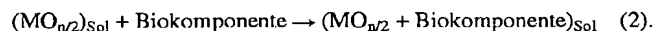
M = z. B. Si, Al, Ti, Zr, Hf, B, Zn, Ca, P oder deren Gemische

R' = Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen.

Zur Modifizierung der Metalloidsole können vor der Solbildung Alkyl-trialkoxysilane  $P-Si(OR')_3$  und/oder Dialkoxysilane  $R_2-Si(OR')_2$  zugesetzt werden. Die Hydrolyse der entsprechenden Metallalkoxide erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen, organischen oder gemischten Lösungsmittel, ggf. unter Zusatz von verdünnter Mineralsäure, wäßrigem Alkali, Fluorid oder tertiären Aminen als Hydrolysekatalysator. Als organisches Lösungsmittel wird vorzugsweise Ethanol, Aceton oder Dioxan verwendet. Die entstehenden Metalloidsole sind wasserklare Lösungen mit Feststoffgehalten von 3-20 Gew.-%.

#### (2) Bildung von Biokompositolen

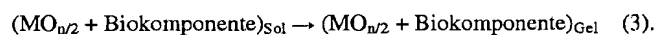
Zugabe der Biokomponente (ein oder mehrere homogen eingebettete Skleroproteine oder deren Hydrolyseprodukte und/oder Glycosaminoglycane) in gelöster oder fester Form zum Metalloidsol. Die Biokomponente kann auch vor oder während der hydrolytischen Bildung der Metalloidsole zugemischt werden, wenn sie stabil gegenüber den Hydrolysebedingungen (pH- und Lösungsmittel-Milieu) ist.



Für proteinische Komponenten ist es empfehlenswert, den Anteil organischer Lösungsmittel im Metalloidsol gering zu halten, um Denaturierungen zu vermeiden. Das läßt sich z. B. leicht durch destillative Entfernung des organischen Lösungsmittels bei gleichzeitiger Zugabe der volumenäquivalenten Mengen Wasser erreichen. Auf diese Weise erhält man hinreichend stabile, rein wäßrige modifizierte Metalloidsole, die mit den proteinischen Biokomponenten homogene Biokompositole entsprechend (2) ergeben. Der Anteil der Biokomponente kann je nach Anwendungszweck 1-50 Gew.-% bezogen auf die gesamte Kompositmenge betragen. Für zahlreiche Anwendungen erwiesen sich ca. 20 Gew.-% Biokomponente im Komposit als besonders vorteilhaft.

#### (3) Bildung der Biokomposit-Gele

Die Herstellung von bulk- oder Volumen-Produkten erfolgt durch Gelieren der Biokompositole nach Erwärmen oder Neutralisieren und anschließende Trocknung. Die Herstellung dünner Überzüge erfolgt durch Aufkonzentrieren während eines Beschichtungsprozesses auf einem Träger. Durch den Gelierungsprozeß erfolgt eine homogene Einbettung der Biokomponente in das anorganische Gel und eine effektive Immobilisierung:



Die Herstellung schichtförmiger Composite kann durch übliche Beschichtungstechniken wie Tauchen ("Dip Coating"), Sprühen ("Spray Coating"), Schleudern ("Spin Coating"), Streichen oder Begießen erfolgen. Die Schichtdicken liegen typischerweise in einem Bereich von 0.08 ... 2 µm. Als Schichtträger können alle in der Medizintechnik üblichen Substrate aus Metallen, Keramik, Silicium oder Polymeren verwendet werden. Außerdem ist die Imprägnierung textiler Gewebe z. B. von medizinischem Verbandsmaterial, problemlos möglich.

Zur Stabilisierung des Kompositmaterials muß abschließend das Lösungsmittel aus dem erstarrten Biogel durch einen Trocknungsprozeß entfernt werden und man erhält sog. Xerogele in Form von bulk-Produkten oder Filmen. Die Alterung bei Raumtemperatur, Wärmebehandlung oder chemische Härtung kann zu weiterer Verbesserung der Materialeigenschaften führen.

Für die Herstellung biokompatibler Kompositmaterialien werden als Skleroprotein-Komponente vorzugsweise Kollagen I, Elastin, Fibroine oder deren Gemische verwendet. Alternativ oder begleitend ist der Zusatz der Glycosaminoglycan-Komponente möglich. Außer Hyaluronsäure, deren Derivaten und Hydrolyseprodukten können Chondroitinsulfat, Keratansulfat oder andere Vertreter der Stoffklasse oder Gemische zugesetzt werden. Als Hydrolysate werden bevorzugt Gelatinelösungen, Kollagenhydrolysate oder deren Gemische eingesetzt. Die Gewinnung der Proteinkomponente kann aus nativen Quellen oder durch gentechnische Herstellung erfolgen.

Der Proteinzusatz bewirkt die entscheidende Verbesserung von Biokompatibilität und mechanischen Eigenschaften des entstehenden biokompatiblen Kompositmaterials. Die Zelladhäsion wird verbessert. Weiterhin verbessert sich das mechanische Verhalten gegenüber bekannten Beschichtungswerkstoffen für Implantate, da durch Variation der Zusammensetzung des Kompositols Bruchzähigkeit, E-Modul, Biegefestigkeit, Druckfestigkeit, Substrathaftung und Verschleißparameter des entstehenden biokompatiblen Kompositmaterials optimiert werden können.

Eine Modifizierung des biokompatiblen Kompositmaterials kann unter Verwendung chemischer Härtungsmittel erfolgen. Das sind bi- oder polyfunktionelle Verbindungen, die mit Seitenketten der Aminosäuren von Skleroproteinen rea-

gieren, so daß eine intermolekulare Vernetzung erfolgt. Typischerweise beträgt der Anteil des eingesetzten Vernetzungsmittels weniger als 1 Gew.-% des biokompatiblen Kompositmaterials. Es können anorganische Vernetzer (z. B. Chrom- und Aluminium-Salze) oder organische Vernetzungsmittel (z. B. Diimide, Diisocyanate, Epoxide, Formaldehyd oder Dialdehyde) verwendet werden. Die chemische Härtung führt zu einer erhöhten Stabilität des Komposits in physiologischen Medien, zu verbesserten mechanischen Eigenschaften und verhindert die Metabolisierung des Komposits. Weitere Eigenschaftsmodifizierungen des biokompatiblen Kompositmaterials können durch Zusatz spezieller bioaktiver Wirkstoffe oder Wirkstoffgemische zum Kompositisol erhalten werden. Üblich sind dabei Zusätze bis 5 Gew.-% (bezogen auf den Feststoffgehalt des Komposits). Unter bioaktiven Wirkstoffen sind bevorzugt Breitbandantibiotika (z. B. Gentamycin, Erythromycin oder Colistin) zu verstehen. Durch die antimikrobielle Wirkung der Antibiotika wird das Infektionsrisiko im Zusammenhang mit der Implantation verringert. Unter bioaktiven Wirkstoffen sind auch Substanzen zu verstehen, die das Einwachsen des Implantats in Knochengewebe beschleunigen können. Dazu können z. B. Hormone, Wachstumsfaktoren, Cytokine oder Signalpeptid-Sequenzen verwendet werden. Zu den bekanntesten Wirkstoffen der Substanzklassen gehören TGF  $\beta$ , BMP-2, RGD-Peptide oder Calcitonin. Eingeschlossen sind einfache Verbindungen, wie O-Phosphoserin, Asparaginsäure, Glycin, Arginin oder deren Derivate. Das verbesserte Einwachsen begünstigt den Heilungsprozeß und führt dazu, daß früher mit Rehabilitationsmaßnahmen nach der Operation begonnen werden kann.

Durch Zusatz von Calciumsalzen, Phosphaten oder basischen Calciumphosphat-Suspensionen in Konzentrationen bis 30 Gew.-% kann das biokompatible Kompositmaterial weiter modifiziert werden. Auf diese Weise können mechanische Eigenschaften verbessert und die Bioaktivität des Kompositmaterials weiter erhöht werden.

Das erfindungsgemäße Kompositmaterial ist als Werkstoff für den Knochen- oder Zahnersatz geeignet. Das Xerogel kann nach Mahlen als Granulat zu Formteilen verpreßt werden, die als Implantate zur Reparatur von Knochen und Zahndefekten geeignet sind.

Darüberhinaus ist das biokompatible Kompositmaterial vorteilhaft für die Beschichtung von Implantaten aus Metallen oder anderen Werkstoffen geeignet. Typisch ist die Verwendung als Beschichtung auf lasttragenden Implantaten aus Titan und seinen Legierungen, z. B. Hüftprothesen, kieferorthopädischen Implantaten oder Knieprothesen. Kennzeichnend ist, daß die Verwendung des Materials als Beschichtung die Bioaktivität des metallischen Werkstoffs entscheidend verbessert. Das biokompatible Kompositmaterial induziert in vitro oder in vivo die Abscheidung basischer Calciumphosphate. Durch den hohen Anteil an Proteinkomponente verbessert sich die Zelladhäsion auf dem Material. Aufgrund der guten Substrathaftung auf unterschiedlichen Substraten (z. B. Glas, Titan, Silicium) eignet sich das biokompatible Kompositmaterial auch als Beschichtung auf anderen nichtresorbierbaren Implantaten.

Außerdem eignet sich das biokompatible Kompositmaterial zur Imprägnierung textiler Gewebe, z. B. von medizinischem Verbandsmaterial. Die Imprägnierung führt bei guter Hautverträglichkeit zu einer verbesserten mechanischen Stabilität und einer je nach Proteingehalt steuerbaren Wasseraufnahme des Gewebes.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen biokompatiblen Kompositmaterials bestehen gegenüber den bisherigen Beschichtungen

1. in der Kombination einer hohen Biokompatibilität mit guten mechanischen Eigenschaften sowohl bei bulk-Produkten als auch bei Überzügen,
2. in der verbesserten mechanischen Anpassung lasttragender Implantate (z. B. Hüftprothese) durch Aufbringen des Materials als Zwischenschicht zwischen Prothese und Knochengewebe,
3. in geringeren thermischen Vorbehandlung des Materials, welche die Einbettung thermoinstabiler Skleroproteine und die damit verbundene hohe Biokompatibilität des Kompositmaterials ermöglicht,
4. in der Möglichkeit, durch Rezepturveränderung Proteine und Wirkstoffe (z. B. Antibiotika oder Interleukine) in die Beschichtung einbetten zu können,
5. in der guten Haftung auf unterschiedlichen Implantatmaterialien und hoher Verschleißfestigkeit der modifizierten Oberflächen,
6. in der Möglichkeit, durch Variation der Mengenverhältnisse zwischen anorganischem Sol und Skleroprotein mechanische Eigenschaften an den späteren Anwendungszweck anzupassen,
7. im geringen geräte-technischen, energetischen und zeitlichen Aufwand zur Herstellung des Kompositmaterials,
8. in der Schaffung nicht-spröden, verformbaren Kompositmaterials, das dem Auftreten von Langzeitlockerungserscheinungen am Knochen- oder Zahnersatz entgegenwirkt, und
9. in der Begünstigung der Abscheidung basischer Calciumphosphatphasen.

Das erfindungsgemäße biokompatible Kompositmaterial eignet sich darum besonders als Werkstoff für den Knochen- oder Zahnersatz, zur Beschichtung von Implantaten aus Metallen, Keramik, Silicium oder Polymeren sowie zur Imprägnierung textiler Gewebe.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

10 ml Tetraethoxysilan, 40 ml 1,4-Dioxan und 20 ml 0.01 M Salzsäure werden 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält ein stabiles  $\text{SiO}_2$ -Sol A (Feststoffgehalt ca. 4.2% in 70% 1,4-Dioxan, pH ca. 2.0).

7 ml des Sols A werden mit 7 ml Wasser, 2.3 ml eines kommerziellen wäßrigen 10%-igen  $\text{ZrO}_2$ -Sols (MERCK KGaA, Darmstadt) und 10 g Collapur-Lösung (1%-ige Kollagen I-Lösung, Grünau Illertissen GmbH, Illertissen) gemischt. Es entsteht ein klares Sol. Die Tauchbeschichtung eines Titan-Prüflings  $1 \times 4.4 \text{ cm}^2$  (Ziehgeschwindigkeit 30 cm/min) ergibt nach Trocknen an der Luft einen transparenten Überzug von ca. 1  $\mu\text{m}$  Dicke, der ca. 16 Gew.-% Kollagen enthält.

Die mechanische Prüfung der Beschichtung ergab für die Vickers-Härte HV 0.0008 einen Wert von 44 (Nanoindenter SHIMADZU DUH-202, 0.08 p Prüflast, Eindringtiefe: 126–381 nm). Die Schicht verschleißt bei einer Prüflast von

122 g selbst nach 2000 Reibcyclen nicht (Oszillierendes Kugeltribometer, Kugeldurchmesser 5 mm, Bewegungsfrequenz 3 Hz).

Die Immersion des beschichteten Prüflings in einer simulierten Blutflüssigkeit ergab nach 12 h die Abscheidung basischer Calciumphosphate auf der Schichtoberfläche. (Test nach S. Li, Q. Liu, J. de Wijn, K. de Groot, B. Zhou J. Materials Sci. Lett. 15 (1996) 1882 ff.).

Weiterhin wurde der Prüfling in Zellkulturuntersuchungen mit Zelllinie L 929 (Lungenfibroblasten Maus) auf Zelladhäsion binnen 24 h geprüft. Der quantitative Vergleich erfolgte nach MTT-Test, d. h. Synthese eines Formazan-Farbstoffs durch Aktivität der zellulären Succinat-Dehydrogenase (vgl. E. Wintermantel, S. Ha "Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen", Springer-Verlag 1996, S. 68–80.). Die Auswertung des Zellwachstums ergab eine Steigerung auf 111% (zum Vergleich unbeschichtetes Glas 100%).

#### Beispiel 2

100 ml Tetraethoxysilan, 400 ml Ethanol und 200 ml 0.25%-ige Ammoniak-Lösung werden 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält ein stabiles  $\text{SiO}_2$ -Sol B (Feststoffgehalt 4.2% in 70% Ethanol, pH = 9.2).

Zu 200 ml des Sols B wird eine Lösung von 1.3 g des Kollagenhydrolysats Nutrilan I-50 (Grünau Illertissen GmbH, Illertissen) in 5 ml 0.1 M  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ -Puffer vorsichtig zugetropft. Es entsteht ein klares, leicht gelbliches Sol (Viskosität bei 20°C = 3.5 mPas). Die Tauchbeschichtung einer  $2.5 \times 7.5 \text{ cm}^2$  Glasplatte (Ziehgeschwindigkeit 30 cm/min) ergibt nach Trocknen an der Luft einen transparenten Überzug von ca. 0.4 µm Dicke, der ca. 7.1 Gew.-% Biopolymer enthält.

Die mechanische Prüfung der Beschichtung ergab für die Vickers-Härte HV 0.0008 einen Wert von 21.

Die Immersion des beschichteten Prüflings in einer simulierten Blutflüssigkeit ergab nach 12 h die Abscheidung basischer Calciumphosphate auf der Schichtoberfläche.

#### Beispiel 3

80 ml Tetraethoxysilan, 20 ml 3-Glycidyloxypropyltrimethoxysilan (GLYMO), 400 ml 1,4-Dioxan und 200 ml 0.01 N Salzsäure werden gemischt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält ein stabiles  $\text{SiO}_2$ -Sol C (ca. 5.0% Feststoffgehalt).

4 g Inertgelatine (FEW Wolfen) werden in 96 ml 0.01 N HCl-Lösung gelöst und mit 1 N HCl-Lösung auf pH 4.0 eingestellt. Zu 120 ml Sol C werden 80 ml der Gelatinelösung zugetropft. Es entsteht ein klares Kompositisol.

Die Tauchbeschichtung einer  $2.5 \times 7.5 \text{ cm}^2$  Glasplatte (Ziehgeschwindigkeit 30 cm/min) ergibt nach Trocknen an der Luft einen transparenten Überzug von ca. 1 µm Dicke, der ca. 35 Gew.-% Biopolymer enthält.

Die Immersion des beschichteten Prüflings in einer simulierten Blutflüssigkeit ergab nach 12 h die Abscheidung basischer Calciumphosphate auf der Schichtoberfläche.

Weiterhin wurde das oben beschriebene Biokompositisol, das durch Mischen des Sols C mit 4%iger Gelatinelösung erhalten wurde, zur Beschichtung eines technischen Polyamidgewebes verwendet (Zweiwalzenfouillard, 0.5 m/min Walzengeschwindigkeit). Nach dem Trocknen der Proben bei 4 h/60°C wurden an  $2 \times 6 \text{ cm}^2$  Streifen Zugfestigkeitsuntersuchungen durchgeführt, wobei die Streifen in Längsrichtung bis zum Zerreißen gespannt wurden. Es ergaben sich folgende Werte für die Höchstzugkraft: 1170 N für unbehandelte Streifen, 1320 N für den mit Biokompositisol imprägnierten Streifen.

#### Beispiel 4

100 ml Tetraethoxysilan, 400 ml Ethanol und 200 ml 0.01 M Salzsäure werden 20 h bei Raumtemperatur gerührt. 600 ml des so erhaltenen Sols werden mit 420 ml Wasser gemischt. Das Gemisch wird in einer Destillationsapparatur auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und 420 ml Ethanol abdestilliert. Nach Abkühlen erhält man ein stabiles wäßriges  $\text{SiO}_2$ -Sol D (Feststoffgehalt 4.2% in Wasser, pH = 2.3).

25 ml Sol D werden mit 1.357 g 1%-ige Hyaluronsäure-Lösung (GfN, Herstellung von Naturextrakten GmbH, Wald-Michelbach) gemischt. Es entsteht ein klares viskoses Sol (Viskosität = 51.7 mPas bei 20°C).

Die Tauchbeschichtung einer  $2.5 \times 7.5 \text{ cm}^2$  Glasplatte (Ziehgeschwindigkeit 15 cm/min) ergibt nach Trocknen an der Luft einen transparenten Überzug von ca. 1 µm Dicke.

Die mechanische Prüfung der Beschichtung ergab für die Vickers-Härte HV 0.0008 einen Wert von 76. Die Schicht verschleißt bei einer Prüflast von 222 g selbst nach 2000 Reibcyclen nicht.

Die Immersion des beschichteten Prüflings in einer simulierten Blutflüssigkeit ergab nach 12 h die Abscheidung basischer Calciumphosphate auf der Schichtoberfläche.

#### Patentansprüche

1. Biokompatibles Kompositmaterial bestehend aus einem anorganischen Gel und einer bioaktiven Komponente, ein oder mehrere homogen eingebettete Skleroproteine oder deren Hydrolyseprodukte und/oder Glycosaminoglycane umfaßt.
2. Biokompatibles Kompositmaterial gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das anorganische Gel Oxide von Elementen der II. IV. Haupt- und Nebengruppe des Periodensystems enthält.
3. Biokompatibles Kompositmaterial gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das anorganische Gel durch Hydrolyseprodukte von Trialkoxysilanen und/oder Dialkoxysilanen modifiziert ist.
4. Biokompatibles Kompositmaterial gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem die Skleroproteine Kollagen, Elastin und/oder Fibroin umfassen.
5. Biokompatibles Kompositmaterial gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß

# DE 198 11 900 A 1

als Hydrolyseprodukte der Skleroproteine Kollagenhydrolysate, Gelatine oder Aminosäurekombinationen aus Glycin, Arginin, Asparaginsäure oder O-Phosphoserin eingesetzt werden.

6. Biokompatibles Kompositmaterial gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Glycosaminoglycane Hyaluronsäure- oder Chondroitin-Derivate eingesetzt werden.

7. Biokompatibles Kompositmaterial gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Skleroproteins oder deren Hydrolyseprodukte und/oder des Glycosaminoglycans 1–50 Gew.-% bezogen auf das Komposit beträgt.

8. Biokompatibles Kompositmaterial gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Antibiotika, Cytokine, Hormone oder Signalpeptide in Konzentrationen bis 5 Gew.-% bezogen auf das Komposit enthalten sind.

9. Biokompatibles Kompositmaterial gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Komposit 1–30 Gew.-% bezogen auf das Komposit Calciumphosphate oder deren Vorstufen in gelöster oder dispergierter Form enthält.

10. Biokompatibles Kompositmaterial gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Material die Abscheidung basischer Calciumphosphat-Phasen begünstigt und als Werkstoff für den Knochen- oder Zahnersatz oder zur Beschichtung von Implantaten aus Metallen, Keramik, Silicium oder Polymeren oder zur Beschichtung textiler Gewebe geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines biokompatiblen Kompositmaterials gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, bei dem ein anorganisches Sol durch Hydrolyse von Metallalkoxiden oder Metallhalogeniden hergestellt und dem anorganischen Sol zur Bildung eines Biokompositsols die bioaktive Komponente in Form der Skleroproteine, deren Hydrolyseprodukte und/oder der Glycosaminoglycane zugesetzt und dann das Biokompositsol geliert wird.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, bei dem das Gelieren ein Wärmen, Neutralisieren und/oder Trocknen des Biokompositsols umfaßt.

13. Verfahren gemäß Anspruch 11 oder 12, bei dem das Biokompositsol schichtförmig auf einen Schichtträger aufgebracht und dort geliert wird.

14. Verfahren gemäß Anspruch 11 oder 12, bei dem das Biokompositsol in Volumenform geliert wird.